

ÜBER DIE WIRKUNGEN VON OXYTOCIN UND ACETYLCHOLIN
AUF DEN ISOLIERTEN UTERUS DER RATTE
BEI VERSCHIEDENEN CA-KONZENTRATIONEN IN DER TYRODELÖSUNG

von

LASZLO SOHAR

1965.

ÜBER DIE WIRKUNGEN VON OXYTOCIN UND ACETYLCHOLIN
AUF DEN ISOLIERTEN UTERUS DER RATTE
BEI VERSCHIEDENEN CA-KONZENTRATIONEN IN DER TYRODELÖSUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

LASZLO SOHAR

aus Mándok/Ungarn

MAINZ 1965

Dekan: Professor Dr. Korting
Referent: Professor Dr. H. Lüllmann
Korreferent: Professor Dr. G. Kuschinsky
Tag der mündl. Prüfung: 25. Juni 1965

MEINER FRAU

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2
V Versuchsergebnisse	3
A) Oxytocinwirkung	3
B) Acetylcholinwirkung	5
Diskussion	7
Zusammenfassung	9
Literaturverzeichnis	10

EINLEITUNG

Der Uterus als ein glattes Muskelpräparat eignet sich gut für pharmakologisch vergleichende Untersuchungen. Die Wirkungen von uterus-erregenden Pharmaka sind oft untersucht worden.

ROBERTSON stellte fest, daß nach Calcium-Entzug aus der Badflüssigkeit die stimulierende Wirkung von Acetylcholin auf die Uteruskontraktion aufgehoben ist. Nach Beobachtungen von COUTINHO und CSAPO ist die Wirkung von Oxytocin ebenfalls an die Anwesenheit von Ca-Ionen gebunden. Über gleiche Ergebnisse berichten KURIYAMA und CSAPO, BERGER und MARSHALL, YUKISADA und EBASHI.

Nach Untersuchungen von YUKISADA und EBASHI werden die Effekte von Acetylcholin und Histamin nach völligem Entzug des Calciums aus der Badflüssigkeit nicht ganz aufgehoben.

EDMAN und SCHILD haben experimentell nachgewiesen, daß allein die Zufuhr von Calcium einen in K_2SO_4 -Ringerlösung depolarisierten Uterus zur Kontraktion veranlassen kann. Acetylcholin steigert dann nur noch die Höhe der Kontraktion.

COUTINHO und CSAPO fanden, daß auch die Wirkung von Serotonin auf den isolierten Rattenuterus von der Ca-Konzentration abhängig ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen KOZAK und LANG an dem Magenfunduspräparat der Ratte.

All diese Ergebnisse sagen aus, daß glatte Muskeln zu ihrer Kontraktion Calcium benötigen, unabhängig davon, ob Acetylcholin, Oxytocin, Histamin oder Serotonin als stimulierende Substanzen verwendet werden.

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der Abhängigkeit der synchron registrierten elektrischen und mechanischen Aktivität des Rattenuterus bei Oxytocin- und Acetylcholingaben während stufenweise veränderter Ca-Konzentrationen in der Tyrodelösung.

KURIYAMA beobachtete an Myometrien trächtiger Mäuse, daß sie bis kurz vor der Geburt keine Kontraktion bei Zugabe von Oxytocin zeigten. Der vorhandene Progesteron-Spiegel soll die Oxytocinwirkung blockieren. Bei den folgenden Versuchen wurde diese Erfahrung berücksichtigt, und es wurden nur solche Uteri verwendet, welche sich exakt im Oestrus-Stadium befanden. Überdies hätten die im Dioestrus aufgetretenen Spontankontraktionen des Uterus störend gewirkt.

METHODIK

Für die Untersuchungen wurden weibliche Albino-Ratten, von einem Gewicht zwischen 180 und 220 g, verwendet. Eine einmalige subcutane Injektion von 25 μ g Oestradiolbenzoat erfolgte 3 Tage vor Versuchsbeginn, um einen sicheren Oestrus zu erzielen. Am 3. Tage nach der Vorbehandlung wurde mit einem dünnen Glasstab ein Vaginal-Abstrich durchgeführt und mikroskopisch das Zyklusstadium bestimmt. Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet und durch Öffnen der Carotiden entblutet. Anschließend wurde der Uterus von den Adnexe abpräpariert und herausgenommen. Das Organ wurde in eine mit O_2 -gesättigter Tyrodelösung gefüllten Petrischale gelegt und so weitgehend wie möglich von Fett und Bindegewebe befreit. Nur jeweils ein Uterushorn fand Verwendung. Das im Oestrus-Stadium mit Flüssigkeit gefüllte Uterushorn wurde so abgebunden, daß die Flüssigkeit nicht abfließen konnte. Der vaginale Teil des Uterushorns wurde in einem Organbad aufgespannt, das konstant mit Carbogen gesättigter Tyrodelösung durchströmt war und etwa 5 ml faßte. Die Durchströmungsgeschwindigkeit betrug 6,5 - 7,5 ml/min. Die Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: 136,8 mM NaCl, 2,68 mM KCl, 1,8 mM $CaCl_2$, 1,05 mM $MgCl_2$, 11,9 mM $NaHCO_3$, 0,41 mM NaH_2PO_4 , 5,55 mM Glucose, Aqua dest. ad 1000,0. Die Temperatur der Tyrodelösung wurde konstant auf 32°C gehalten. Die Versuche wurden mit verschiedenen $CaCl_2$ -Konzentrationen in der Tyrodelösung durchgeführt: 0,45 mM, 0,63 mM, 0,9 mM, 1,8 mM, 3,6 mM. Als Kontrolle zu den einzelnen Versuchskonzentrationen diente der normale $CaCl_2$ -Gehalt der Tyrodelösung (1,8 mM/l).

Das Präparat wurde am vaginalen Ende fixiert und das ovariale Ende wurde mit einem Stirnschreibhebel verbunden. Die Vorspannung durch den Schreibhebel betrug im Ruhezustand 1,5 g, die Länge des gedehnten Präparats ca. 20 mm. Die isotonische Registrierung der Uteruskontraktionen erfolgte auf einem Rußkymographion. Die Spontanaktivität des Präparats im Oestrus-Stadium war gering. Die elektrische Aktivität des Uterushorns wurde in Anlehnung an eine Methode von KUSCHINSKY, LÜLLMANN und MOSLER mit einer flexiblen Saug-elektrode aus Polyvinylchlorid abgeleitet, in die ein Platindraht eingelassen war. Die Elektrodenspitze, deren Öffnung 0,1 - 0,2 mm betrug, war durch einen Unterdruck von -0,2 bis -0,3 kg/cm² an dem vaginalen Ende des Organs fixiert. Die beste Ableitungsstelle war nahe dem Ansatz der Parametrien am Uterushorn. Als indifferente Elektrode diente ein Ag-AgCl-Draht, der in die Badflüssigkeit eingetaucht war. Auf diese Weise konnten Aktionspotentiale nach 100-facher Vorverstärkung auf einem Oscillographen "Tektronix" Typ 512

zur Abbildung gebracht werden. Die Verstärkung des Oscillographen wurde auf 0,05 V/cm eingestellt. Die Registrierung der Aktionspotentiale erfolgte durch ein Photokymographion auf Papierfilm. Die Geschwindigkeit des Filmvorschubs betrug 5 mm/sec. Nach dem Entwickeln und Fixieren wurde die Anzahl der Aktionspotentiale ausgezählt, wobei die Amplitude der Aktionspotentiale nicht berücksichtigt wurde. Die Versuchsanordnung erlaubte also eine gleichzeitige Registrierung von Kontraktionshöhe und Aktionspotentialfrequenz des erregten Uterushorns.

Nach Einhängen des Organs wurde stets eine Äquilibrierungsphase von mindestens 45 min. eingehalten. Unter anderem hatte sich das wegen der am Anfang auftretenden Längenänderungen des Organs als notwendig erwiesen. Zwischen den jeweiligen Gaben von Acetylcholin bzw. Oxytocin wurde eine Auswaschzeit von 25 min. eingehalten. Am gleichen Organ wurden Versuche entweder nur mit Acetylcholin oder mit Oxytocin durchgeführt.

Die Wirkung von Acetylcholinchlorid wurde in Konzentrationen von 10^{-7} , 5×10^{-7} , 10^{-6} und 5×10^{-6} g/ml, die von einem synthetischen Oxytocinpräparat (Syntocinon) in Konzentrationen von 0,5m 1,0 und 1,5 mE/ml bei verschiedenen Ca-Konzentrationen in der Tyrodelösung untersucht. Die Substanzen wurden mit einer fixierten Tuberculinspritze und kurzer Polyvinylkanüle in das Organbad gegeben.

VERSUCHSERGEBNISSE

A) Die Wirkung von Oxytocin auf den isolierten Rattenuterus

Die Wirkung von Oxytocin wurde in den angegebenen Konzentrationen an 13 isolierten Uteri untersucht, dabei wurde die Konzentration von CaCl_2 der Tyrodelösung variiert. In der normalen Tyrodelösung führte eine Konzentration von 0,5 mE/ml Oxytocin mit einer Ausnahme stets zu einer Kontraktion des Uterus. Die Anzahl der Aktionspotentiale (AP) bei dieser Konzentration betrug 43 ± 5 AP, die Kontraktionsamplitude 28 ± 5 mm, die Dauer bis zum Maximum der Kontraktion betrug durchschnittlich 35 sec, die Latenzzeit, d.h. die Zeit, die zwischen Gabe der Substanz in das Bad und dem Auftreten des ersten Aktionspotentials verstrich, wurde mit 26 sec registriert.

Bei Erhöhung der Oxytocinkonzentration auf 1,0 mE/ml stieg die AP-Frequenz

auf 65 ± 6 an, die Kontraktionshöhe war 44 ± 5 mm, die Anstiegszeit, d.h. die Zeit zwischen Beginn der Kontraktion bis zur maximalen Kontraktionshöhe, betrug 44 sec und die Latenzzeit 20 sec. 1,5 mE/ml Oxytocin löste eine Kontraktion von 55 ± 4 mm Höhe aus bei einer AP-Frequenz von 84 ± 7 AP. Die Anstiegszeit betrug 55 sec und die Latenzzeit wurde mit 17 sec registriert (siehe Tabelle 1). Nach Abklingen einer Kontraktion konnte öfters eine oder mehrere spontane Kontraktionen beobachtet werden, sie wurden jedoch nicht ausgewertet. Diese spontanen Nachkontraktionen waren bei 0,5 mE/ml selten, bei 1,0 mE/ml und 1,5 mE/ml in der Mehrzahl der Fälle festzustellen. Die Kontraktionsamplituden dieser Spontankontraktionen waren zum größten Teil größer als die ersten durch Oxytocin ausgelösten Kontraktionshöhen.

Die Verminderung der Ca-Konzentration der Tyrodelösung auf 0,45 mM führte zu einer deutlichen Abnahme der elektrischen und mechanischen Aktivität (s. Abb. 1 u. 2). 0,5 mE/ml Oxytocin löste in 3 von 7 Versuchen bei dieser extracellulären Ca-Konzentration 12 ± 8 AP aus, die Kontraktionsamplitude betrug $3,1 \pm 2$ mm und die Anstiegszeit im Durchschnitt 23 sec. In 4 Versuchen war keine mechanische und elektrische Aktivität sichtbar. Die Konzentration von 1,0 mE/ml und 1,5 mE/ml Oxytocin steigerten die AP-Frequenz und Kontraktionsamplitude (siehe Tabelle 1). Zwischen diesen beiden Konzentrationen war kein großer Unterschied festzustellen. Bei den 7 Versuchen konnte in 2 Fällen in keinem Konzentrationsbereich von Oxytocin eine Kontraktion ausgelöst werden. Es wurden auch niemals Spontankontraktionen bei dieser Ca-Konzentration nach Oxytocin-Zugabe beobachtet.

Die Änderung der Ca-Konzentration der Tyrodelösung auf 0,63 mM führte unter den gleichen Bedingungen zu folgenden Ergebnissen: Nach 0,5 mE/ml Oxytocin wurde in 6 Versuchen nur zweimal eine Kontraktion ausgelöst. Die AP-Frequenz in diesen beiden Fällen betrug 11 ± 8 AP. Die mechanische Aktivität war $0,8 \pm 0,5$ mm und die Anstiegszeit 38 sec. Höhere Oxytocin-Konzentrationen steigerten die AP-Frequenz und die Kontraktionsamplitude (siehe Abb. 1). Die Anstiegszeit nahm zu und die Latenzzeit hat sich verkürzt. Bei dieser Ca-Konzentration in der Tyrodelösung wurde in 2 Fällen nach Oxytocin-Zufuhr Spontankontraktion beobachtet.

Die starke Verminderung der Ca-Konzentration der Tyrodelösung führte in allen untersuchten Oxytocin-Konzentrationen zu einer deutlichen Abnahme der AP-Frequenz und Kontraktionsamplitude. Zwischen den 0,45 mM und 0,63 mM Ca-Konzentrationen der Tyrodelösung wurde kein deutlicher Unterschied gefunden (siehe Tabelle 1). In den folgenden 8 Versuchen betrug die Ca-

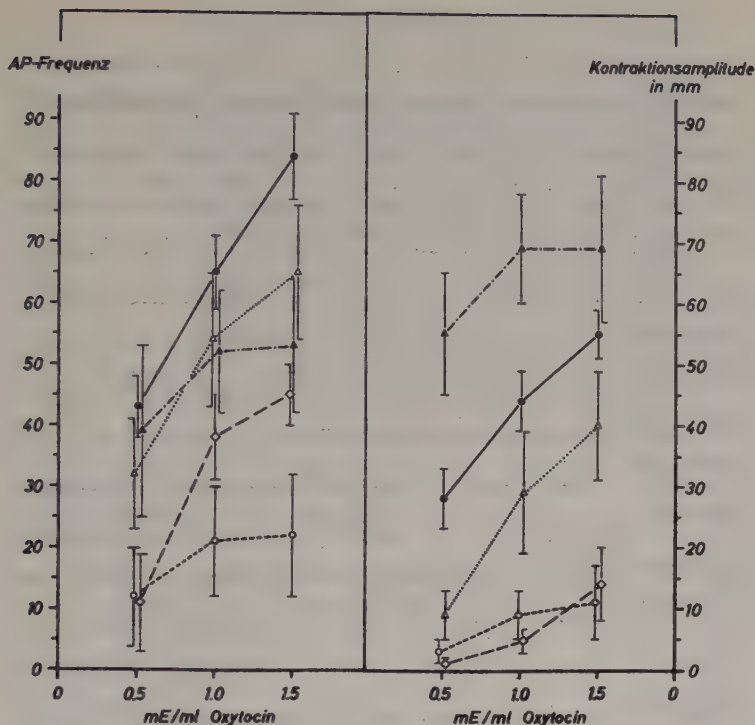


Abb. 1.

Dosiswirkungskurven von Oxytocin auf die elektrische und mechanische Aktivität des Rattenuterus.

Ordinaten: 1) Anzahl der Aktionspotentiale pro Kontraktion.

2) Kontraktionsamplitude in mm.

Abszissen: Oxytocin-Konzentrationen in mE/ml.

Aufgetragen sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

- ————— 1,8 mM Ca (Kontrolle)
- ▲ - - - - - 3,6 mM Ca
- △ 0,9 mM Ca
- ◇ - - - - - 0,63 mM Ca
- - - - - - 0,45 mM Ca

Tabella 1.

1,8 mM Ca ⁺⁺ Kontrolle	O x y t o c i n					
	0,5 mE/ml	n	1,0 mE/ml	n	1,5 mE/ml	n
AP-Frequenz	43 ± 5	26	65 ± 6	26	84 ± 7	25
Kontr. Ampl.	28 ± 5	26	44 ± 5	26	55 ± 4	25
Anstiegszeit	35 sec	24	44 sec	26	55 sec	25
Latenzzeit	26 sec	17	20 sec	20	17 sec	17

0,45 mM Ca⁺⁺

AP-Frequenz	12 ± 8	7	21 ± 9	7	22 ± 10	6
Kontr. Ampl.	3 ± 2	7	9 ± 4	7	11 ± 6	6
Anstiegszeit	23 sec	3	23 sec	5	29 sec	4
Latenzzeit	-		23 sec	2	20 sec	2

0,63 mM Ca⁺⁺

AP-Frequenz	11 ± 8	6	38 ± 7	6	45 ± 5	6
Kontr. Ampl.	1 ± 0,5	6	6 ± 2	6	14 ± 6	6
Anstiegszeit	38 sec	2	39 sec	6	42 sec	6
Latenzzeit	-		27 sec	4	22 sec	4

0,9 mM Ca⁺⁺

AP-Frequenz	32 ± 9	8	54 ± 11	8	65 ± 11	8
Kontr. Ampl.	9 ± 4	8	29 ± 10	8	40 ± 9	8
Anstiegszeit	32 sec	6	44 sec	8	53 sec	8
Latenzzeit	22 sec	6	18 sec	8	14 sec	8

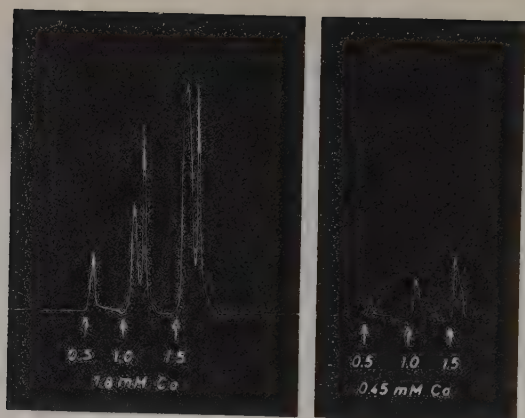
3,6 mM Ca⁺⁺

AP-Frequenz	39 ± 14	5	52 ± 10	5	53 ± 12	4
Kontr. Ampl.	56 ± 10	5	69 ± 9	5	69 ± 12	4
Anstiegszeit	30 sec	5	37 sec	5	37 sec	4
Latenzzeit	23 sec	4	20 sec	3	18 sec	3

Tabelle 1.

Zusammenstellung der Ergebnisse der Oxytocin-Versuchsreihe. Aufgeführt sind die Oxytocin-Konzentrationen, die Anzahl der Versuche (n), Anzahl der Aktionspotentiale pro Kontraktion (AP-Frequenz), Kontraktionsamplitude in mm, Anstiegszeit und Latenzzeit in sec.

Im Falle der AP-Frequenz und Kontraktionsamplitude sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) aufgeführt.



a



b

Abb. 2.

Oben: Uteruskontraktionen nach Gaben von 0,5, 1,0 und 1,5 mE/ml Oxytocin in Anwesenheit von 1,8 und 0,45 mM Ca in der Badlösung.

Unten: Aktionspotentiale nach Gabe von 1,0 mE/ml Oxytocin in Anwesenheit von a) 1,8 mM Ca und b) 0,45 mM Ca in der Badlösung.

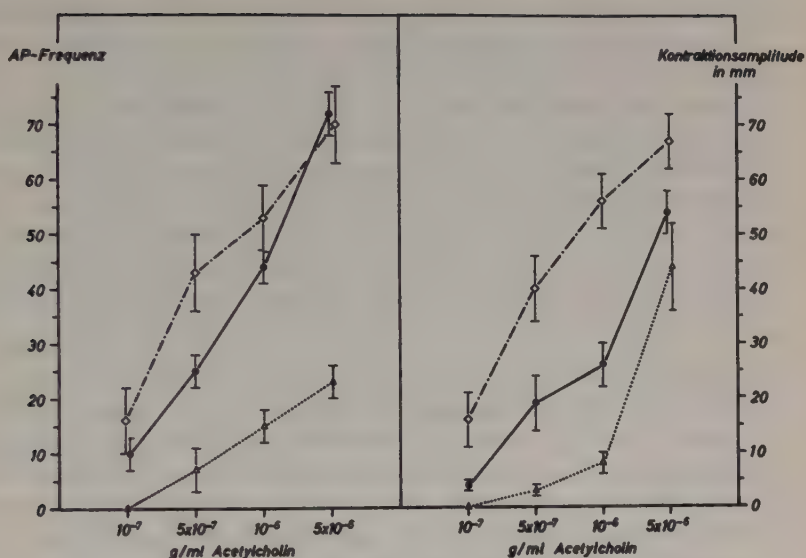


Abb. 3.

Dosiswirkungskurven von Acetylcholin auf die elektrische und mechanische Aktivität des Rattenuterus.

Ordinaten: 1) Anzahl der Aktionspotentiale pro Kontraktion.

2) Kontraktionsamplitude in mm.

Abzissen: Acetylcholin-Konzentrationen in g/ml.

Aufgetragen sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

- ————— 1,8 mM Ca (Kontrolle)
- ◇ - - - - - 3,6 mM Ca
- △ 0,45 mM Ca



100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

Konzentration in der Tyrodelösung 0,9 mM/l. Die drei Oxytocin-Konzentrationen führten konzentrationsabhängig zu einer Steigerung der Aktionspotentialfrequenz und gleichzeitig wurde eine Zunahme an Kontraktionshöhe registriert. Die elektrische Aktivität und Anstiegszeit bei dieser Ca-Konzentration in der Tyrodelösung wiesen nur einen geringen Unterschied gegenüber den Kontrollen auf. Die Kontraktionsamplituden waren jedoch deutlich niedriger als bei den in normaler Ca-Konzentration ermittelten Kontraktionshöhen. Die Anstiegszeit war etwa gleich mit den Kontrollwerten bei normaler extracellulärer Ca-Konzentration. Jedoch die Latenzzeit war um einige Sekunden kürzer als bei den Kontrollen (siehe Tabelle 1 und Abb.1). Die Spontanaktivität nach Oxytocin-Zufuhr war bedeutend höher als bei geringer Ca-Konzentration in der Tyrodelösung.

In der letzten Versuchsserie wurde die Ca-Konzentration der Tyrodelösung auf 3,6 mM verdoppelt. Alle Oxytocin-Konzentrationen lösten eine im Durchschnitt etwa gleiche elektrische Erregung und eine höhere Kontraktionsamplitude aus als bei den Kontrollversuchen (s. Abb.1). Die Latenzzeiten waren etwa gleich, die Anstiegszeiten waren kürzer als die der Kontrollen. Nach 1,0 mE/ml Oxytocin trat in einem Fall eine Serie von rhythmischen Kontraktionen des Uterus auf, die über 45 Minuten dauerte. Die Kontraktionen dieser Spontanrhythmik waren von unterschiedlicher Höhe, jedoch kleiner als die erste durch Oxytocin ausgelöste Kontraktion. Die Spontanaktivität nach Oxytocin-Zufuhr war bei 3,6 mM Ca-Konzentration der Tyrodelösung am stärksten ausgeprägt.

B) Die Acetylcholinwirkung auf den isolierten Uterus der Ratte

Die stimulierende Wirkung von Acetylcholin (ACh) auf den isolierten Uterus der Ratte konnte in verschiedenen Konzentrationen nachgewiesen werden. Bei den durchgeführten 25 Versuchen wurde die Ca-Konzentration der Tyrodelösung gegenüber der normalen (1,8 mM) auf 0,45 mM vermindert oder auf 3,6 erhöht. Von der Messung der Latenzzeit wurde abgesehen, da ACh auch bei niedrigeren Konzentrationen nicht so lange Latenzzeiten aufweist wie Oxytocin.

ACh in einer Konzentration von 10^{-7} g/ml löste bei normaler Ca-Konzentration in der Tyrodelösung in 15 von 25 Versuchen eine Kontraktion aus. Die Aktionspotentialfrequenz betrug 10 ± 3 AP, die Kontraktionshöhe war $3,6 \pm 1,2$ mm und die Anstiegszeit 16 sec. 5×10^{-7} g/ml ACh steigerte

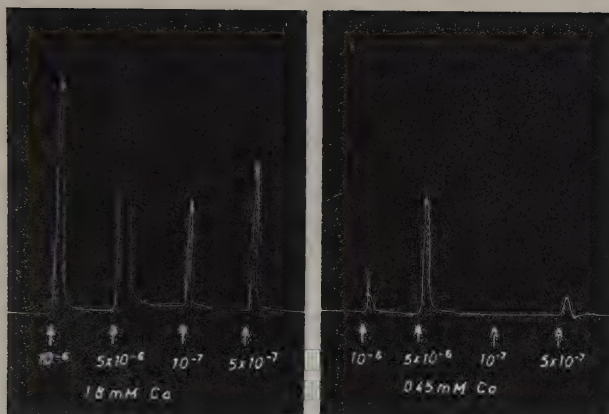
die Anzahl der Aktionspotentiale auf 25 ± 3 AP, wobei eine Kontraktionsamplitude von 19 ± 5 mm erreicht wurde. Die dabei gemessene Anstiegszeit betrug 23 sec. Nach 10^{-6} g/ml ACh-Zufuhr konnten 44 ± 3 AP registriert werden. Die Kontraktionshöhe erreichte ihr Maximum bei $26,4 \pm 4,0$ mm und die Anstiegszeit war 31 sec. Die Frequenz der Aktionspotentiale bei 5×10^{-6} g/ml ACh stieg auf 72 ± 4 AP an. Die Kontraktionsamplitude betrug 52 ± 9 mm und die Anstiegszeit 41 sec (s. Abb.3). Spontankontraktionen wurden bei den Kontrollversuchen nicht beobachtet.

Die Verminderung der Ca-Konzentration der Tyrodelösung auf 0,45 mM führte zu einem deutlichen Nachlassen der elektrischen und mechanischen Aktivität des Uterus. 10^{-7} g/ml ACh löste keine Kontraktion aus. 5×10^{-7} g/ml ACh löste in 12 Versuchen sechsmal keine Erregung aus. Die AP-Frequenz betrug 7 ± 4 AP, die Kontraktionsamplitude $2,8 \pm 1,0$ mm und die Anstiegszeit war 19 sec. 10^{-6} g/ml ACh löste eine Kontraktion von 8 ± 2 mm Höhe aus, wobei die AP-Frequenz 15 ± 3 AP und die Anstiegszeit 18 sec war. 5×10^{-6} g/ml ACh führte zu einer AP-Frequenz von 23 ± 3 AP und 44 ± 8 mm Kontraktionsamplitude bei einer Anstiegszeit von 21 sec (s. Abb. 3 und 4). Im Vergleich zu den Kontrollwerten wurde bei diesem Ca-Gehalt der Tyrodelösung in allen untersuchten ACh-Konzentrationen eine deutliche Abnahme der elektrischen wie auch der mechanischen Aktivität festgestellt (s. Tab.2).

Erhöhung der Ca-Konzentration der Tyrodelösung auf 3,6 mM steigerte sowohl die elektrische wie auch die mechanische Aktivität des Präparats durch Zusatz von ACh (s. Abb.3). 10^{-7} g/ml ACh löste mit drei Ausnahmen in 13 Versuchen stets eine Kontraktion aus. Die AP-Frequenz betrug 16 ± 5 AP, die Kontraktionshöhe 16 ± 5 mm und die Anstiegszeit 18 sec. Im wesentlichen war hier nur die Höhe der Kontraktion bedeutend größer als bei den Kontrollen. 5×10^{-7} g/ml ACh löste am Uterushorn eine Kontraktion von 40 ± 6 mm aus mit einer AP-Frequenz von 43 ± 7 AP. Die Anstiegszeit wurde mit 31 sec registriert. Die Durchschnittswerte von AP-Frequenz und Kontraktionsamplitude wiesen einen deutlichen Unterschied auf (s. Tabelle 2).

10^{-6} g/ml ACh steigerte die AP-Frequenz auf 53 ± 6 AP. Die Kontraktionsamplitude betrug 56 ± 5 mm und die Anstiegszeit 38 sec. Bei dieser ACh-Konzentration bestand nur noch ein kleiner Unterschied in der AP-Frequenz zu den Kontrollwerten, die Kontraktionshöhe jedoch zeigt einen deutlichen Unterschied.

5×10^{-6} g/ml ACh steigert zwar die AP-Frequenz, der Effekt entspricht aber der Wirkung unter Kontrollbedingung. Die Kontraktionshöhe weist auch hier



a



b

Abb. 4.

Oben: Uteruskontraktionen nach Gaben von 10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-7} und 5×10^{-7} g/ml Acetylcholin in Anwesenheit von 1,8 und 0,45 mM Ca in der Badlösung.

Unten: Aktionspotentiale nach Gabe von 10^{-6} g/ml Acetylcholin in Anwesenheit von a) 1,8 mM Ca und b) 0,45 mM Ca in der Badlösung.

Tabelle 2.

1,8 mM Ca ⁺⁺ Kontrolle	A c e t y l c h o l i n							
	10 ⁻⁷ g/ml	n	5x10 ⁻⁷ g/ml	n	10 ⁻⁶ g/ml	n	5x10 ⁻⁶ g/ml	n
AP-Frequenz	10 ± 3	25	25 ± 3	24	44 ± 3	24	72 ± 4	24
Kontr. Ampl.	4 ± 1	25	19 ± 5	24	26 ± 4	24	53 ± 4	24
Anstiegszeit	16 sec	15	23 sec	22	31 sec	24	41 sec	23
0,45 mM Ca ⁺⁺								
AP-Frequenz	0	12	7 ± 4	12	15 ± 3	12	23 ± 3	12
Kontr. Ampl.	0	12	3 ± 1	12	8 ± 2	12	44 ± 8	12
Anstiegszeit	-		19 sec	5	18 sec	9	21 sec	11
3,6 mM Ca ⁺⁺								
AP-Frequenz	16 ± 6	13	43 ± 7	13	53 ± 6	13	70 ± 7	12
Kontr. Ampl.	16 ± 5	13	40 ± 6	13	56 ± 5	13	67 ± 5	12
Anstiegszeit	18 sec	10	31 sec	13	38 sec	13	50 sec	12

Tabelle 2.

Zusammenstellung der Ergebnisse der Acetylcholin Versuchsreihe. Aufgeführt sind: die Acetylcholin-Konzentrationen, die Anzahl der Versuche (n), Anzahl der Aktionspotentiale pro Kontraktion (AP-Frequenz), Kontraktionsamplitude in mm und Anstiegszeit in sec.

Im Falle der AP-Frequenz und Kontraktionsamplitude sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) aufgeführt.

einen deutlichen Unterschied gegenüber den Kontrollen auf. Spontankontraktionen konnten öfters beobachtet werden, jedoch nicht in der Mehrzahl der Versuche.

DISKUSSION

Die Wirkungen von Oxytocin und Acetylcholin bei normaler und calciumfreier Badflüssigkeit sind oft untersucht worden. Es blieb jedoch die Frage zu klären, wie die Wirkung von Oxytocin und Acetylcholin bei stufenweise veränderten Ca-Konzentrationen in der Tyrodelösung beeinflußt werden.

Es wurde eine synchrone Ableitung der elektrischen und mechanischen Aktivität angewandt, um ein möglichst genaues Bild über die Frequenz der Erregungsabläufe während einer Kontraktion unter den verschiedenen experimentellen Bedingungen zu erhalten. Die Verminderung der Ca-Konzentration in der Tyrodelösung auf 0,45 mM/l führte zu einer deutlichen Abnahme der Oxytocin- und der Acetylcholinwirkungen: sowohl die elektrische wie auch die mechanische Aktivität des Rattenuterus waren deutlich reduziert. Bei 0,9 mM/l Calciumgehalt der Tyrodelösung waren die Oxytocineffekte auf die elektrische Aktivität annähernd gleich mit den Kontrollwerten, die Kontraktionshöhen waren jedoch niedriger. Die Verdoppelung der Ca-Konzentration in der Tyrodelösung führte bei höheren Oxytocin-Konzentrationen zu einer Abnahme der Aktionspotentialfrequenz gegenüber der entsprechenden Kontrolle in der Tyrodelösung mit normaler Ca-Konzentration. Die mechanische Aktivität des Uterus war dabei deutlich verstärkt. Acetylcholin führte bei erhöhter Ca-Konzentration in der Tyrodelösung sowohl zu einer Steigerung der Aktionspotentialfrequenz wie zu einer Zunahme der Kontraktionsamplitude.

Die Ergebnisse zeigen, daß Oxytocin- und Acetylcholinwirkungen auf den Rattenuterus in prinzipiell gleicher Weise bei Änderung der Ca-Konzentration in der Tyrodelösung beeinflußt werden. Die Wirksamkeit beider Substanzen auf die elektrische und mechanische Aktivität des isolierten Uteruspräparates ist von dem jeweiligen Calciumgehalt in der Tyrodelösung abhängig.

Die durchgeführten Untersuchungen geben keine Antwort auf die Frage, ob ein völliger Ca-Mangel die Wirkungen von Oxytocin und Acetylcholin auf den Uterus aufheben, wie das ROBERTSON; COUTINHO und CSAPO; KURI-

YAMA und CSAPO; BERGER u. MARSHALL und YUKISADA u. EBASHI festgestellt haben. Es konnte jedoch ermittelt werden, daß die in der Tyrodelösung vorhandene Ca-Konzentration nicht nur die Kontraktionshöhe des Rattenuterus nach Oxytocin- und Acetylcholingaben bestimmt, wie schon COUTINHO und CSAPO sowie EDMAN und SCHILD fanden, sondern auch die Aktionspotentialfrequenz beeinflußt.

Die Zusammenhänge der Oxytocinwirkung mit dem Calciumgehalt in der Badflüssigkeit wurden auch von anderen Gesichtspunkten her untersucht. BENTLEY und HOLLAND berichten über Versuche am Rattenuterus, die während des Oestrus durchgeführt wurden. Dem Calcium in der Badflüssigkeit wurde nach diesen Untersuchungen zwei Wirkungen auf den Uterus der Ratte zugeschrieben:

1. Aufrechterhaltung des idiomolaren Wertes, d.h. der Menge an nicht diffusionsfähigen Molekülen. Dabei soll Ca durch Brückenbildung mit Anionengruppen von Eiweißmolekülen eine "stabilisierende" Wirkung auf die Eiweißstrukturen besitzen. Bei Ca-Entzug kommt es zur Spaltung dieser hochmolekularen Strukturen, wodurch eine Zunahme an osmotisch wirksamen, geladenen Teilchen, die jedoch nicht diffusionsfähig sind, bedingt ist. Hierdurch ist die Wasseraufnahme des Uterus bei Ca-Entzug zu erklären.
2. Aufrechterhaltung der Funktionstüchtigkeit der Zellmembran und der Natriumpumpe. Nach Oxytocingabe wurde eine Abnahme des Kaliumgehaltes des Uterus festgestellt.

MARSHALL untersuchte die Wirkung von Natriummangel auf den schwangeren Rattenuterus und fand bei starker Verminderung der extrazellulären Na-Konzentration, daß jede Spontanaktivität des Uterus aufhörte, nach Zugabe von Oxytocin jedoch wieder auftrat. In früheren Untersuchungen konnten BERGER und MARSHALL zeigen, daß Ca-Anwesenheit in der Badflüssigkeit für die Wirkung von Oxytocin am Uterus notwendig ist. Sie verweisen auf eine Hypothese von CSAPO, nach der Oxytocin die Permeabilität von Ca-Ionen durch die Zellmembran erleichtern soll.

Einen näheren Hinweis, ob Oxytocin und Acetylcholin vorwiegend an der Zellmembran oder am kontraktilen System angreifen, ergeben auch die vorliegenden Untersuchungen nicht. Es wird daraus nur deutlich, daß die Wirkungen beider Substanzen auf Erregungsvorgang und Kontraktionskraft von der extrazellulären Ca-Konzentration abhängig sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß verschiedener Ca-Konzentrationen in der Tyrodelösung auf die Oxytocin- und Acetylcholinwirkung wurde am isolierten Uterus der Ratte im Oestrus-Stadium untersucht. Es wurde eine synchrone Registrierung der elektrischen und mechanischen Aktivität angewandt.

Bei verminderter Ca-Konzentration in der Tyrodelösung wurde eine Abnahme sowohl der elektrischen wie der mechanischen Aktivität nach Oxytocin- und Acetylcholingabe gegenüber den Kontrollen in normaler Tyrodelösung (1,8 mM/1 CaCl₂) beobachtet.

Durch Verdoppelung der Ca-Konzentration in der Badflüssigkeit wird die Oxytocin-Wirkung auf die Kontraktionskraft verstärkt, dabei bleibt die Aktionspotentialfrequenz aber unter der der Kontrollwerte. Acetylcholin steigerte bei diesem Calciumgehalt in der Tyrodelösung sowohl die mechanische wie die elektrische Aktivität des isolierten Uterus der Ratte.

Der Zusammenhang zwischen der Oxytocin- und Acetylcholinwirkung und der Calciumkonzentration in der Tyrodelösung wurden mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen diskutiert.

LITERATUR

BENTLEY, P.J. a. A.HOLLAND:

Some in vitro observations on water, sodium and potassium metabolism in the oestrus rat uterus.

J.Physiol. (Lond.) 159, 58 (1961)

BERGER, E. a. J.M.MARSHALL:

Interaction of oxytocin, potassium and calcium in the rat uterus.

Amer.J.Physiol. 201, 931 (1961)

COUTINHO, E.M. a. A.CSAPO:

The effect of oxytocine on the "Ca-deficient" uterus.

J.Gen.Physiol. 43, 13 (1959)

CSAPO, A.:

In: Oxytocin.

New York; Pergamon, 1961, 100.

EDMAN, K.A.P. a. H.O.SCHILD:

Interaction of acetylcholine, calcium and depolarisation in the contraction of smooth muscle.

Nature (Lond.) 190, 350 (1961)

EDMAN, K.A.P. a. H.O.SCHILD:

The need for calcium in the contractile responses induced by acetylcholine and potassium in the rat uterus.

J.Physiol. (Lond.) 161, 424 (1962)

FARRIS, E.J. a. J.Q.GRIFFITH:

The rat in laboratory investigation.

J.B.Lippincott Comp. Philadelphia, London, Montreal 1949

KOZAK, J. a. N.LANG:

Relation between calcium ions and the action of serotonin on a fundus strip of the rat.

Nature (Lond.) 197, 293 (1963)

KURIYAMA, H.A. a. A.CSAPO:

The calcium-deficient uterus.

Biol.Bull. (Woods Hole) 117, 416 (1959)

KURIYAMA, H. A.:

The effect of progesterone and oxytocin on the mouse myometrium.

J. Physiol. (Lond.) 159, 26 (1961)

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN, K. H. MOSLER:

Über den Einfluß von Chinin, Papaverin und Temperaturherabsetzung auf die mechanische und elektrische Aktivität des isolierten Uterus der Ratte.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 237, 495 (1959)

MARSHALL, J. M.:

Behavior of uterine muscle in Na-deficient solutions; effects of oxytocin.

Am. J. Physiol. 204, 732 (1963)

ROBERTSON, P. A.:

Calcium and contractility in depolarized smooth muscle.

Nature (Lond.) 186, 316 (1960)

ROMEIS, B.:

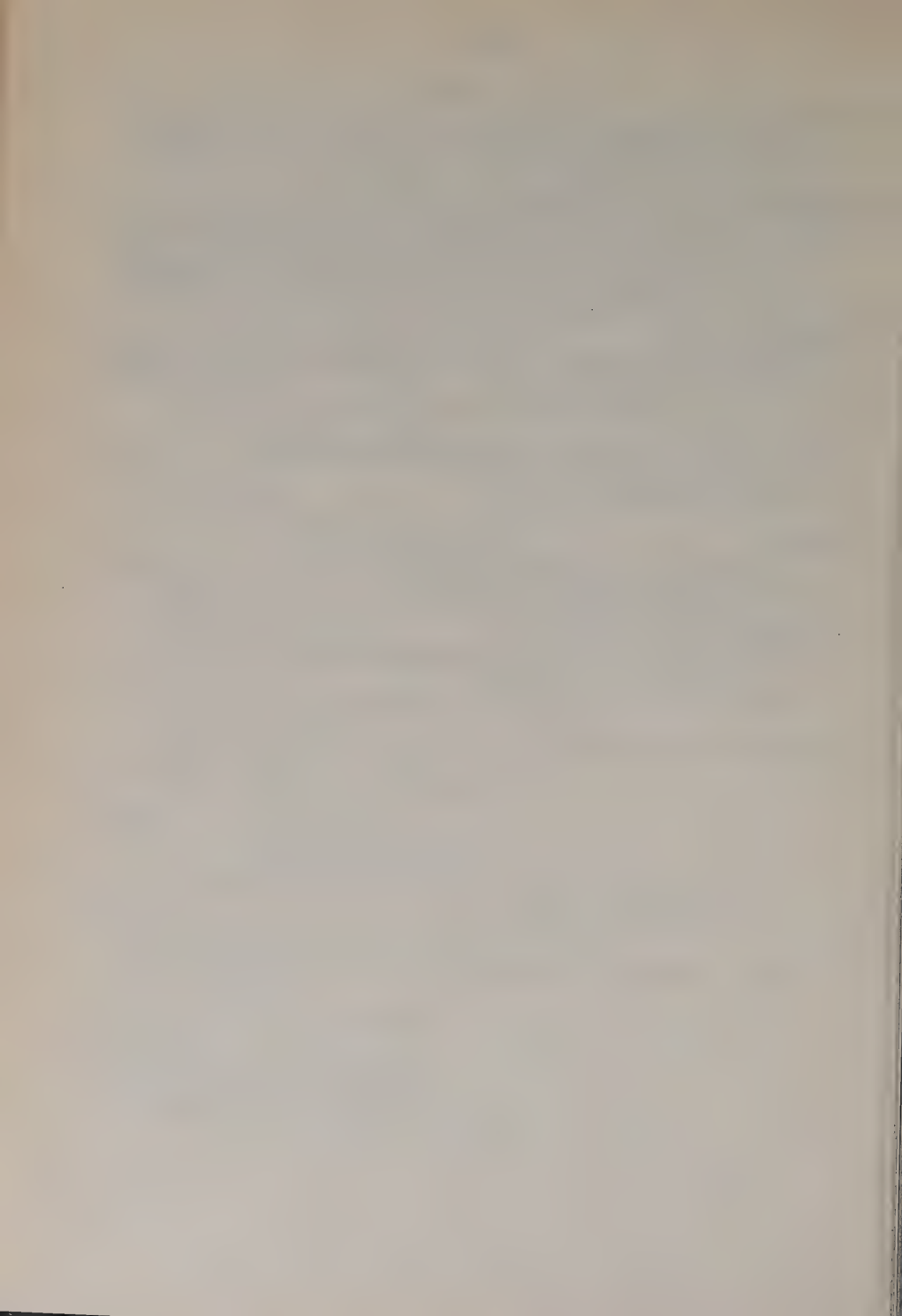
Taschenbuch der mikroskopischen Technik.

R. Oldenbourg, München, Berlin 1943

YUKISADA, N. a. F. EBASHI:

Role of calcium in drug action on smooth muscle.

Jap. J. Pharmacol. 11, 46 (1961)



LEBENS LAUF

Ich, László Sohár, wurde als Sohn des Gärtners László Sohár und dessen Ehefrau Maria Sohár am 8.12.1933 in Mándok/Ungarn geboren.

Ab 1942 absolvierte ich die Volksschule in Lovászipatona, Pápa und in Szombathely. Von 1951 bis 1952 besuchte ich das staatliche "Nagy Lajos" Realgymnasium in Szombathely und von 1952 bis 1955 das staatliche "Türr István" Realgymnasium in Pápa, wo ich das Abitur am 18.6.1955 bestand.

Im Jahre 1956 begann ich mein Medizinstudium in Budapest, welches ich im Oktober 1956 unterbrechen mußte. Im November 1956 verließ ich Ungarn und wurde in der Bundesrepublik als politischer Flüchtling aufgenommen.

Ab Sommersemester 1957 durfte ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mein Medizinstudium fortsetzen bzw. neu beginnen.

Im Februar 1959 bestand ich mein Vorphysikum an der Universität Mainz. Ab Sommersemester 1959 wechselte ich zur Friedrich Alexander-Universität nach Erlangen über, wo ich im Oktober 1960 das Physikum ablegte.

Ab Sommersemester 1964 begann ich mein Staatsexamen.



